

Irma Järvelä, Elisa Rahikkala, Michaela K. Bode, Teppo Varilo ja Reijo Norio

Suomalainen tautiperintö laajenee – aivojen paksupoimuisuutta aiheuttava *CRADD*-geenin mutaatio on rikastunut väestöömme

Suomesta on löytynyt peittyvästi periytyvä, aivojen paksupoimuisuutta aiheuttava aivosairaus, joka johtaa lievään tai keskivaikeaan kehitysvammaisuuteen. Taudin ensioireena todetaan yleensä puheen kehityksen viivästyminen, ja aivojen magneettikuvauksessa havaitaan otsa- ja ohimolohkojen alueelle painottuva aivokuoren paksupoimuisuus eli pakygyria. Nuorella aikuisiällä alkavia neuropsykiatrisia oireita esiintyy noin puolella potilaista. Taudin aiheuttaa *CRADD*-geenin perustajageenivirhe c.509G>A p.Arg170His. Kyseinen geenivirhe on rikastunut Pohjois-Pohjanmaan ja Kainuun alueelle, jolla sen kantajataajuus on 1:80. Kaikilta suomalaisilta potilailta on löytynyt sama geenivirhe homotsygoottisena, ja se voidaan todeta kohdennetulla geenitestillä. *CRADD*-geenin tehtävä on muun muassa edistää hermosolujen ohjelmoitunutta solukuolemaa. Suomalaista alkuperää olevia potilaita on löytynyt tähän mennessä 23, joten *CRADD*-geenivirheen aiheuttaman aivojen paksupoimuisuuden voidaan katsoa kuuluvan suomalaiseen tautiperintöön.

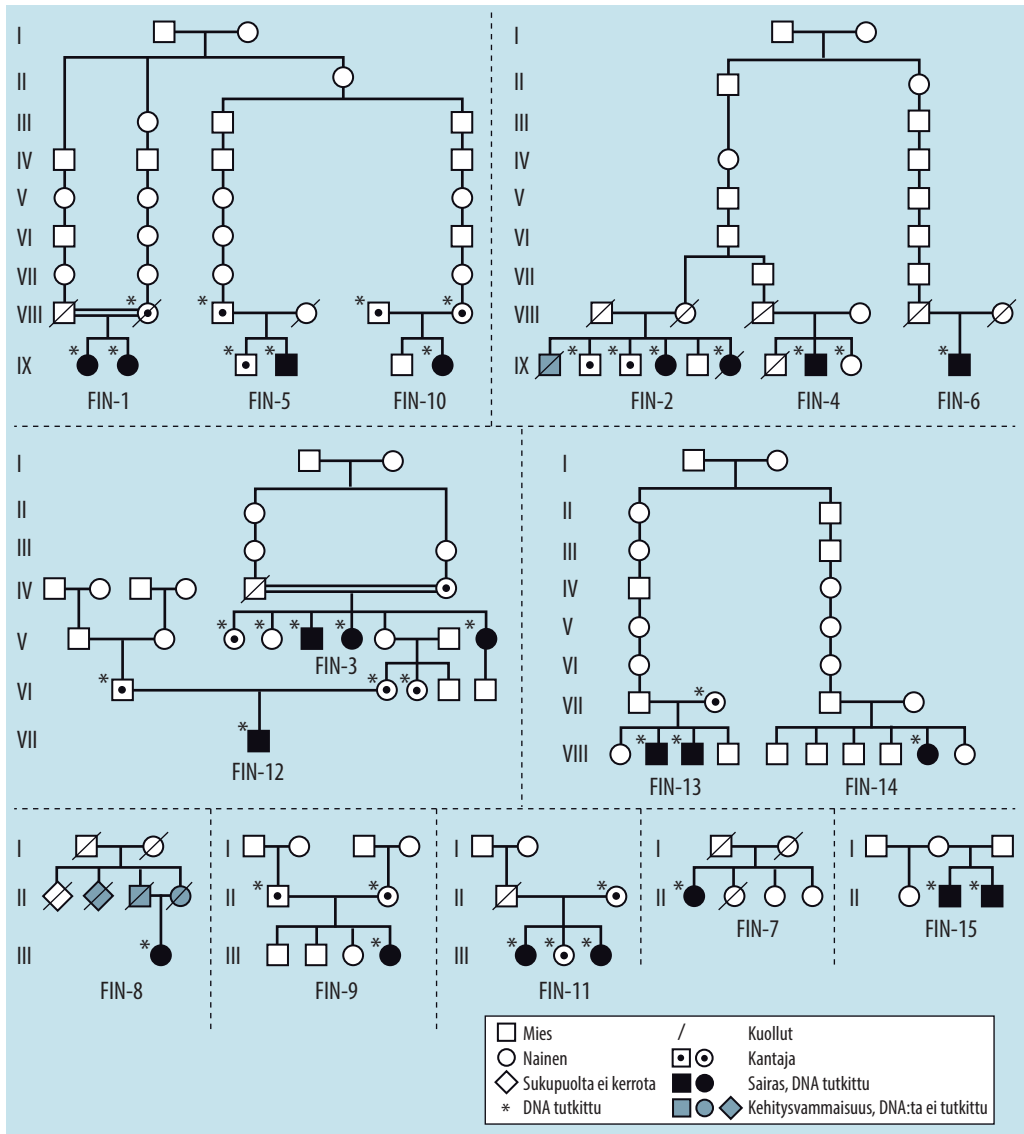
Suomalaisväestöön rikastuneiden perinnöllisten tautien löytyminen alkoi 1960-luvulla synnyntäisen nefroosin perinnöllisyyden tunnistamisella. Seuraavien vuosikymmenten aikana väestöstämme on löytynyt lähes 40 perinnöllistä tautia, jotka ovat Suomessa yleisempiä kuin muualla maailmassa. Niistä suurin osa on peittyvästi periytyviä (1). Tauteja aiheuttavien geenivirheiden paikantaminen alkoi 1980-luvun lopulla, kun kytkentäanalyytit saatiin käyttöön. Kytkentäanalyyysien ja niitä seuranneen ehdokasgeenien sekvensoinnin avulla on tunnistettu kaikkien näiden tautien aiheuttajageenit.

Tyypillisesti jokaisesta taudista on löytynyt yksi perustajamutaatio, joka voidaan tunnistaa suhteellisen yksinkertaisesti kohdennetulla geenitestillä (2). Tautigeenien tunnistamisen onnistumiseksi on useimmiten tarvittu ainakin kymmenen samalla tavalla sairaan lapsen perheiden DNA-näytteitä. Geenivirheiden löytyminen on ollut helpompaa tilanteissa, joissa perheissä on ollut useampi sairas lapsi.

CRADD-geenin tunnistaminen

Viime vuosien aikana geenien tunnistaminen on muuttunut olennaisesti, kun koko eksomin tutkiminen yhdellä kertaa on tullut mahdolliseksi. Se on johtanut yhä useampien yksigeenisten eli yhden geenin virheistä johtuvien tautien mutaatioiden tunnistamiseen (3). Olemme soveltaneet tätä uutta teknologiaa tunnistaksemme uusia suomalaisväestöön rikastuneita tauteja. Sekvensoimalla kainuulaisten kehitysvammaisten sisarusparien DNA:ta onnistuimme tunnistamaan saman homotsygoottisen geenivirheen p.Arg170His *CRADD*-geenissä (CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain).

Aivojen paksupoimuisuutta aiheuttava *CRADD*-geenivirhe kuvattiin ensimmäisen keran mennoniittaperheessä vuonna 2012 (4). Taudin patogeneisuus varmistui vuonna 2016, jolloin geenistä kuvattiin edellisen lisäksi kolme uutta pistemutaatiota ja yksi suuri 3 megamäksen deletio, joka kattaa *CRADD*-geenin



KUVA 1. CRADD-perheiden sukupuut. FIN-1–15 tarkoittavat suomalaisia CRADD-perheitä.

(5). Yhdellä näistä potilaista oli suomalaiset sukujuuret ja sama homotsygoottinen geenivirhe kuin Suomesta tunnistetuilla 22 potilaalla. Lisäksi on kuvattu israelilaisperhe, jossa esiintyi oma geenivirheensä (6).

Kun seuloimme tätä geenivirhettä yli 200:n etiologialtaan avointa kehitysvammaa potevan kainuulaisen ja heidän perheenjäsentensä DNA-näytteistä, löysimme kahdeksan uutta potilasta, joilla oli sama mutaatio niin ikään

homotsygoottisena. Perheenjäsenten tutkimuksessa löytyi yllättäen kaksi lieväoireista henkilöä, joilla oli sama p.Arg170His-geenivirhe homotsygoottisena. Toisella heistä oli yksi lapsi.

Samoihin aikoihin NFID-tutkimushankkeessa (Northern Finland Intellectual Disability) eksomisekvensoitiin 757 potilasta, joilla oli diagnosoitu etiologialtaan avoin älyllinen kehitysvammaisuus. Näistä kuudella todet-

tiin sama homotsygoottinen geenivirhe (7,8). Lisäksi Oulun yliopistollisen sairaalan perinnöllisyyspoliklinikassa tunnistettiin kaksi potilasta, joilla oli tyypillinen kliininen taudinkuva ja sama geenivirhe. Myös keskisuomalaiselta veljesparilta oli aiemmin löytynyt sama geenivirhe homotsygoottisena (9).

Kaiken kaikkiaan Suomesta löytyi 22 potilasta, joilla oli sama CRADD-geenin pistemutaatio, guaniini-emäksen muuttuminen adeniiniksi (c.509G>A) homotsygoottisena (GenBank: NM_003805.3) (8). Lähes kaikki potilaat ovat kotoisin Pohjois-Pohjanmaan ja Kainuun alueelta. Sukututkimusten perusteella suurella osalla perheistä oli yhteisiä sukujuuria (KUVA 1).

Kliininen kuva

CRADD-geenivirheen aiheuttamalle taudille on tyypillistä lievä tai keskivaikea älyllinen kehitysvammaisuus. Nuorimmat potilaat diagnosoitiin kahden vuoden iässä kielelliseen kehitykseen painottuvan kehitysviiveen vuoksi, ja heille aloitettiin puheterapia. Seurannassa todettiin kokonaiskehityksen viivästyminen. Potilaat saivat yleensä ennen kouluikää lisäksi toimintaterapiaa muun muassa hienomotorisiin vaikeuksiin, omatoimisuustaitojen vahvistamiseen, tunnetaitojen harjoitteluun ja keskitymistaitojen kehittämiseksi. Kouluikässä puhe oli tyypillisesti jo sujuvaa.

Toisin kuin yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa, vain yhdellä potilaalla todettiin makrokefalia (pään ympäryys 58 cm; + 2,4 keskihajontaa) ja kahdella suhteellinen makrokefalia (pään ympäryksen suhde pituuteen; + 2,2 ja + 2,7 keskihajontaa) (8). Noin puolella potilaista esiintyi karsastusta. Viidellä potilaalla todettiin EEG-muutoksia, joita kolmelle aiheutui välkkyvästä valosta, kuten television katselemisesta. Kahdella potilaalla todettiin yleistä taustan hidastumista ja kahdella diagnosoitiin epilepsia. Hankalimmat sosiaaliset oireet olivat aggressiivisuuskohtaukset ja käytöshäiriö, jotka diagnosoitiin tyypillisesti teini-ikässä tai nuorella aikuisiällä. Näitä esiintyi noin puolella potilaista (TAULUKKO).

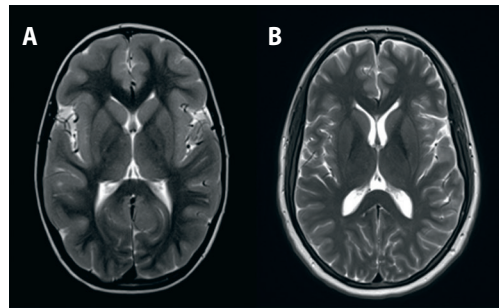
Osan potilaista tauti oli niin lievä, että se ilmeni vasta terveiden sisarusten kantajatutki-

TAULUKKO. Suomalaisten homotsygoottisten CRADD-geenivirheen aiheuttamaa tautia sairastavien pääasialliset kliiniset löydökset (8).

Löydös	Osuus potilaista
Aivojen otsa- ja ohimolohkoihin painottuva paksupoimisuus ¹	100 %
Lievä tai keskivaikea älyllinen kehitysvammaisuus ²	95 %
Psykoosilääkitystä vaativa käytöshäiriö	45 %
Karsastus	41 %

¹Kahden potilaan päätä ei magneettikuvattu.

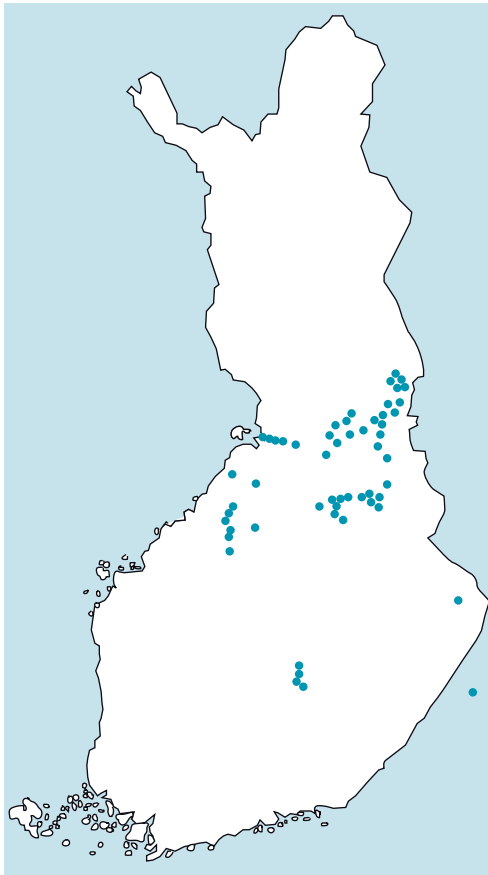
²Yhdelle aikuispotilaalle ei ole koskaan tehty psykologin tutkimusta, eikä hän ole saanut oppimisvaikeusdiagnoosia.



KUVA 2. A) Aivojen T2-painotteisessa magneettikuvassa nähdään otsa- ja ohimolohkojen alueelle painottuvaa paksupoimisuutta (pakygyria) ja lievää aivokuoren paksuuntumista. B) Vertailun vuoksi terveen henkilön T2-painotteinen magneettikuva, jossa selvästi sirommat aivopoiut ja normaalinpaksuinen aivokuori.

muksissa. Nämä potilaat eivät olleet koskaan käyttäneet erityishuollon palveluja. Kaiken kaikkiaan potilaiden fyysinen terveydentila oli hyvä. Vanhin elossa oleva potilas oli 77-vuotias. Geenivirheen kantajat olivat terveitä. Taudin päälöydökset esitetään TAULUKOSSA (8). CRADD-geenin peittyvästi periytyvät mutaatiot aiheuttavat aivojen otsa- ja ohimolohkojen alueelle painottuvaa paksupoimisuutta ja lievää aivokuoren paksuuntumista, joka voidaan osoittaa aivojen magneettikuvauksella (KUVA 2).

Yhteistä tunnistetuille tapauksille ovat aivojen magneettikuvaukslöydökset ja potilaiden lievä tai keskivaikea kehitysvammaisuus, mutta suomalaisten potilaiden joukossa makrokefalia ja epileptiset kohtaukset ovat olleet paljon harvinaisempia (5,8). Aivojen paksupoimisuuden lisäksi muita, esimerkiksi sisäelinten



KUVA 3. Potilaiden isovanhempien syntymäpaikkakunnat.

Ydinasiat

- ▶ Otsa- ja ohimolohkopainotteinen paksupoimisuus eli pakygyria on peittyvästi periytyvä suomalaisen tautiperinnön aivosairaus, joka johtuu *CRADD*-geenin mutaatiosta.
- ▶ *CRADD*-geenin variantti p.Arg170His on rikastunut Pohjois-Pohjanmaan ja Kainuun alueelle.
- ▶ Aivojen paksupoimisuus ja aivokuoren paksuuntuminen voidaan todeta magneettikuvista.
- ▶ Diagnoosi varmistuu kohdennetulla geenitestillä.
- ▶ Osa potilaista voi olla niin lieväoireisia, että tauti saattaa jäädä tunnistamatta.

rakennepoikkeavuuksia ei löytynyt, eikä potilailla todettu yhteneviä epämuodostuneita kasvopiiireitä, joiden perusteella oireyhtymä olisi tunnistettavissa.

Suomesta löytyy 125 perustajamutaation kantajaa (10). Eniten heitä on Itä- ja Pohjois-Suomessa. Kantajien maantieteellinen jakauma sopii yhteen geneologisten tutkimustemme kanssa (**KUVA 3**). Muualla maailmassa kantajien yleisyys on 0,01 % (11).

Aivojen paksupoimisuus ja sen geenitausta

Aivojen paksupoimisuudet kuuluvat lissenkefaliioihin, jotka johtuvat puutteellisesta aivokuoren poimujen muodostumisesta sikiökehityksen aikana (5,12,13). Lissenkefalioiden aivokuori on yleensä paksuudeltaan 10–20 mm, kun sen normaali paksuus on paikasta riippuen 1–4,5 mm, yleensä noin 3 mm (14). Tässä aineistossa aivokuoren paksuus oli alle 10 mm, tyypillisimmin 5–7 mm.

Lissenkefalioiden aiheuttajageenejä on tunnistettu tähän mennessä 19 (15). Tunnetuin lissenkefalia on Miller–Diekerin oireyhtymä (16). Lissenkefalioiden neuropatologiaa on toistaiseksi tutkittu varsin vähän. Aivojen paksupoimisuus diagnosoidaan yleensä magneettikuvista, mutta se voidaan havaita myös hyvänlaatuisesta aivojen tietokonetomografiasta, jos muutokset eivät ole kovin lieviä.

Mitä *CRADD*-geenin toiminnasta tiedetään?

CRADD-geeni vaikuttaa ihmisen aivojen kuorikerroksen kehittymiseen käynnistämällä solukuolemaa kaspasi-2-geenin (*CASP2*) aktivaatiolla (5). Häiriöt tässä kaskadissa johtavat muun muassa aivojen koon suurentumiseen ja aivopoimujen siliämiseen (lissenkefalia). *Cradd*-/- -geenin puuttuminen aiheuttaa hiirelle aivojen koon suurentumista ja kouristuksia mutta ei vaikuta hiiren aivojen kuorikerroksen anatomiaan, kun taas kaspasi-2:n puuttuminen ei vaikuta hiiren aivojen toimintaan lainkaan (5). *CRADD*-geenin vaikutukset ihmiseen ja hiiren näyttävät siten poikkeavan toisistaan.

Lopuksi

Kehitysvammaisuutta aiheuttavia geenejä arvioidaan löytyvän noin 2 500 (17). Näistä puolet on vielä tunnistamatta (17,18). Koko eksomin tutkimisen tultua mahdolliseksi uusia geenejä on viime vuosina löytynyt satoja (19). *CRADD*-geenin variantin rikastuminen Pohjois-Pohjanmaalle ja Kainuuseen sopii yhteen suomalaisen tautiperinnön geenitutkimusten kanssa. Näiltä seuduilta on aikaisemminkin löytynyt peittyvästi periytyvien tautien, kuten nonketoottisen hyperglysinemian, synnynnäisen kloridiripulin ja tyypin 8 neuronaalisen

seroidilipofuskinoosin eli pohjoisen epilepsian, rikastumia (20–22). Frontotemporaalinen aivojen paksupoimisuus on uusi suomalaisväestöön rikastunut aivosairaus.

Koko eksomin sekvensoinnin avulla löytyneiden tautigeenien määrä on kaksinkertaistunut viime vuosien aikana, ja todennäköisesti tällä tavoin löydetään lisääkin suomalaisväestöön rikastuneita harvinaisia tauteja (23). Suomalaiseen tautiperintöön ne on hyvä laskea, mikäli sairautta esiintyy yli kymmenessä perheessä (24). ■

IRMA JÄRVELÄ, LKT, molekyyli-genetiikan dosentti, perinnöllisyys- ja yleislääketieteen erikoislääkäri, kliininen opettaja

Lääketieteellinen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto

ELISA RAHIKALA, PhD, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

PEDEGO-tutkimusryhmä ja Medical Research Center Oulu, Oulun yliopisto
Oulun yliopistollinen sairaala, perinnöllisyyspoliklinikka

MICHAELA BODE, LT, neuroradiologian dosentti, radiologian erikoislääkäri, neuroradiologi, kliininen opettaja

Oulun yliopistollinen sairaala, kuvantaminen

TEPPO VARILO, LT, geneettisen epidemiologian dosentti, terveydenhuollon erikoislääkäri, kliininen opettaja

Lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto

REIJO NORIO, professori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Espoo

SIDONNAISUUDET

Irma Järvelä: Hankkeet (MeDigi)

Elisa Rahikkala: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Chiesi Pharma AB)

Michaela Bode: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche)

Teppo Varilo: Ei sidonnaisuuksia

Reijo Norio: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

SUMMARY

A genetic variant in *CRADD* underlying frontotemporal pachygyria is enriched in the Finnish population

A new founder mutation underlying autosomal recessive brain disease has been identified in Finland. The hallmark of the disease is pachygyria in frontotemporal predilection that leads to mild to moderate intellectual disability. The disease can be suspected based on delayed language development. Neuropsychiatric symptoms starting in young adulthood are present in about half of the patients. The disease is caused by a founder mutation c.509G>A p.Arg170His in the *CRADD* gene that is enriched in Northern Ostrobothnia and North Eastern Finland with a carrier frequency of 1:80. All Finnish patients are homozygous for the founder mutation that can be detected using a genetic test. The *CRADD* gene functions to promote apoptosis. To date, the total number of known patients of Finnish origin is 23, indicating an enrichment of the disease in the isolated Finnish population.

KIRJALLISUUTTA

1. Norio R. The Finnish disease heritage III: the individual diseases. *Hum Genet* 2003; 112:470–526.
2. Peltonen L, Jalanko A, Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Genet* 1999;8:1913–23.
3. Brown TL, Meloche TM. Exome sequencing a review of new strategies for rare genomic disease research. *Genomics* 2016;108:109.
4. Puffenberger EG, Jinks RN, Sougnez C, ym. Genetic mapping and exome sequencing identify variants associated with five novel diseases. *PLoS One* 2012;7:e28936.
5. Di Donato N, Jean YY, Maga M, ym. Mutations in CRADD result in reduced caspase-2-mediated neuronal apoptosis and cause megalencephaly with a rare lissencephaly variant. *Am J Hum Genet* 2016;99:1117–29.
6. Harel T, Hacohen N, Shaag A, ym. Homozygous null variant in CRADD, encoding an adaptor protein that mediates apoptosis, is associated with lissencephaly. *Am J Med Genet* 2017;173A:2539–44.
7. Kurki MI, Saarentaus E, Pietiläinen O, ym. Contribution of rare and common variants to intellectual disability in a sub-isolate of Northern Finland. *Nat Commun* 2019;24:410.
8. Polla DL, Rahikkala E, Bode MK, ym. Phenotypic spectrum associated with a CRADD founder variant underlying frontotemporal predominant pachygyria in the Finnish population. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1235–43.
9. Avela K, Toiviainen-Salo S, Karttunen-Lewandowski P, ym. Frontotemporal pachygyria-two new patients. *Eur J Med Genet* 2012;55:753–7.
10. Sequencing Initiative Suomi project [SISu v4.1, 03/2018]. Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM). Helsingin yliopisto 2018. <http://sisuproject.fi>.
11. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, ym. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016;536:285–91.
12. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res* 2006;173:322–33.
13. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–26.
14. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050–5.
15. Parrini E, Conti V, Dobyns WB, ym. Genetic basis of brain malformations. *Mol Syndromol* 2016;7:220–33.
16. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, ym. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 1993;364:717–21.
17. van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet* 2011;45:81–104.
18. Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet* 2014;85:101–10.
19. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet* 2016;17:9–18.
20. Kure S, Takayanagi M, Narisawa K, ym. Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J Clin Invest* 1992;90:160–4.
21. Höglund P, Haila S, Socha J, ym., Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996;14:316–9.
22. Hirvasniemi A, Lang H, Lehesjoki AE, ym. Northern epilepsy syndrome: an inherited childhood onset epilepsy with associated mental deterioration. *J Med Genet* 1994;31:177–82.
23. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, ym. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med* 2015;17:578–86.
24. Norio R. Suomalaisen tautiperinnön väli-tilinpäätös. *Duodecim* 2014;130:1791–3.